

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 1 日 (01.09.2005)

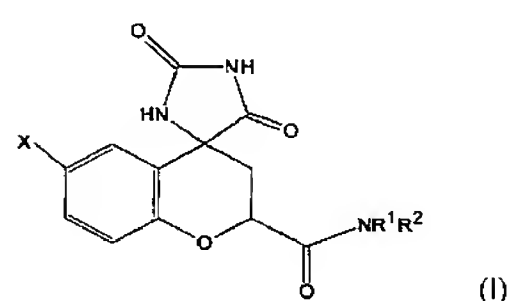
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/079792 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 31/4188, A61P 9/10 // C07D 491/107
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/002539
- (22) 国際出願日: 2005 年 2 月 18 日 (18.02.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-044813 2004 年 2 月 20 日 (20.02.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 Aichi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梯 彰弘 (KAKEHASHI, Akihiro) [JP/JP]; 〒3300803 埼玉県さいたま市高鼻町 1 丁目 1-1 9 9-1 Saitama (JP). 齋藤 由香 (SAITO, Yuka) [JP/JP]; 〒3300803 埼玉県さいたま市高鼻町 2-1 5 2-2 Saitama (JP). 森 加奈 (MORI, Kana) [JP/JP]; 〒3650054 埼玉県鴻巣市大間 4 丁目 1 9-5 ミールム 1 0 2 Saitama (JP). 水野 邦治 (MIZUNO, Kuniharu) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町 3 5 番地 株式会社三和化学研究所内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 小林 洋平 (KOBAYASHI, Youhei); 〒5110068 三重県桑名市中央町 4 丁目 4 4 番地ウインズビル 2 階ケーワイ国際特許事務所 Mie (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENTS FOR SEVERE DIABETIC RETINOPATHY

(54) 発明の名称: 重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤



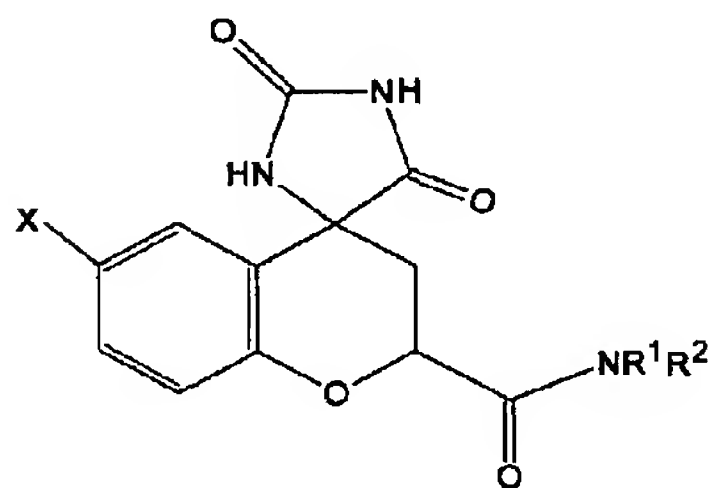
6-membered heterocycle.

(57) Abstract: Preventive or therapeutic agents for severe diabetic retinopathy containing as the active ingredient hydantoin derivatives represented by the general formula (I), which agents are useful mainly as inhibitors against the evolution into nonproliferative diabetic retinopathy and/or proliferative diabetic retinopathy or inhibitors against the progression of nonproliferative diabetic retinopathy and/or proliferative diabetic retinopathy: (I) wherein X is halogeno or hydrogen; and R¹ and R² may be the same or different and are each hydrogen or optionally substituted C₁₋₆ alkyl, or R¹, R² and the nitrogen atom optionally together with an additional nitrogen or oxygen atom may form a 5- or



(57) 要約:

下記一般式で記載されるヒダントイン誘導体を有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤である。本剤は、主として、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される。



(式中 X はハロゲン又は水素原子を意味し、R¹ および R² は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよい C1-6 アルキル基を示すか、又は、R¹ と R² は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に 5-6 員の複素環を示す。)

明 細 書

重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ヒダントイン誘導体、特に (2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの新たな医薬用途に関するものである。

背景技術

- [0002] 糖尿病合併症の中で深刻な疾患として糖尿病網膜症がある。糖尿病網膜症は糖尿病患者の約40%が罹患しているといわれ、初期の単純網膜症に始まり、増殖前網膜症及び増殖網膜症の段階で重症化する。この中で特に問題となっているのは増殖網膜症であり、最悪の場合は失明に至る。また、中途失明の原因疾患として、増殖糖尿病網膜症が第一位となっていることから、早急な対策が求められている。そこで、糖尿病網膜症に対する対策として、いかにして増殖前網膜症及び増殖網膜症へと進展させないか、あるいは増殖前網膜症及び増殖網膜症の進行をいかに阻止するかに対策が求められている。
- [0003] 単純網膜症では毛細血管瘤が形成され、血管透過性亢進により硬性白斑や網膜浮腫を認めるようになる。増殖前網膜症では、網膜血管障害・閉塞により、網膜組織の虚血による軟性白斑やIRMA(網膜内最小血管異常症)等がみられる。さらに増殖網膜症になると新生血管が形成され、硝子体出血、牽引性網膜剥離が認められ、重篤な視力障害が起こる。網膜症では、牽引性網膜剥離と血管新生緑内障が失明の2大原因である。
- [0004] 一般的に単純網膜症は網膜症の中でも進行が遅く、通常3〜10年持続する。増殖前網膜症の期間は半年〜3年といわれ、重症化に伴い進行は早く、数週〜数ヶ月で増殖網膜症へと進展、移行するとされる。これらのことから、増殖前網膜症や増殖網膜症への進展、移行を阻止し、あるいは増殖前網膜症や増殖網膜症の進行をいかに遅らせるかが失明を防止する上で重要な鍵となっている。
- [0005] DCCT Study(米国で実施された大規模臨床試験。1型糖尿病に対する強化インスリン療法の効果を評価)やKumamoto Study(熊本大学で実施された臨床試験。2型糖

尿病に対する強化インスリンの効果を評価)において、厳格な血糖コントロールが網膜症発症予防や軽症の非増殖性網膜症である単純網膜症などの軽度網膜症の進展をある程度阻止することが示された。しかしながら、重症の非増殖性網膜症である増殖前網膜症や増殖網膜症においては、厳格な血糖コントロールを実施しても、網膜症の進行、進展は阻止出来ず、硝子体出血や網膜剥離が絶えないなど、血糖降下剤だけでは防止できないのが現状である。

- [0006] 単純網膜症に有効とされる薬剤はこれまでも幾つか報告されているが、増殖前網膜症、増殖網膜症に対して有効であるという薬剤は未だ報告されていない。一方、増殖前網膜症、増殖網膜症に対しては、汎光凝固療法が有効とされ適用されているが、血管新生緑内障の発現や糖尿病黄斑症の合併や悪化など問題点も多い。また、増殖網膜症に対する硝子体手術は有効性が数多く報告された治療法であるが、患者の負荷が大きく、また手術を実施できる眼科医がまだ少ないなど課題が多い。
- [0007] 本出願会社において発見された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドを含むヒダントイン誘導体については、特開昭61-200991に糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平4-173791には循環器系疾患に対する用途が、特開平6-135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7-242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8-231549には糖尿病性角膜症に対する用途が記載されている。しかしながら、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症については、ヒダントイン誘導体の有効性は報告されていない。
- [0008] 以上述べたように、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症については、医療現場から有効性の高い治療法の確立が強く求められている。ところが、このような治療薬の開発にとって重要な実験的糖尿病増殖網膜症に対する評価モデルはこれまで報告が無く、その有効性を示すことができなかった。
- [0009] 近年、ヒト増殖網膜症に類似した病態を示すモデルとして、自然発症糖尿病トリイ(Spontaneously Diabetic Torii: SDT)ラットが報告され、注目を集めている。SDTラットは、雄性において20週齢前後で糖尿病を発症し、高週齢になると、増殖前網膜症の特徴であるIRMA(網膜内最小血管異常症)、増殖網膜症の特徴である網膜出血

、及び血管新生増殖膜の形成を呈し、牽引性網膜剥離を発症する。このラットは、糖尿病の発現とともに膵ラ氏島の繊維化や出血がみられるが、WBN/KobラットやBBラットなどI型糖尿病ラットが示す炎症性の変化が小さいことから、II型糖尿病モデルに属すると言われている。ヒト糖尿病は多くがII型糖尿病であることから、本ラットにおける効果は、ヒト糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症への有効性を考える上で大変貴重なデータを提供するものである。

[0010] 特許文献1:特開昭61-200991

特許文献2:特開平4-173791

特許文献3:特開平6-135968

特許文献4:特開平7-242547

特許文献5:特開平8-231549

発明の開示

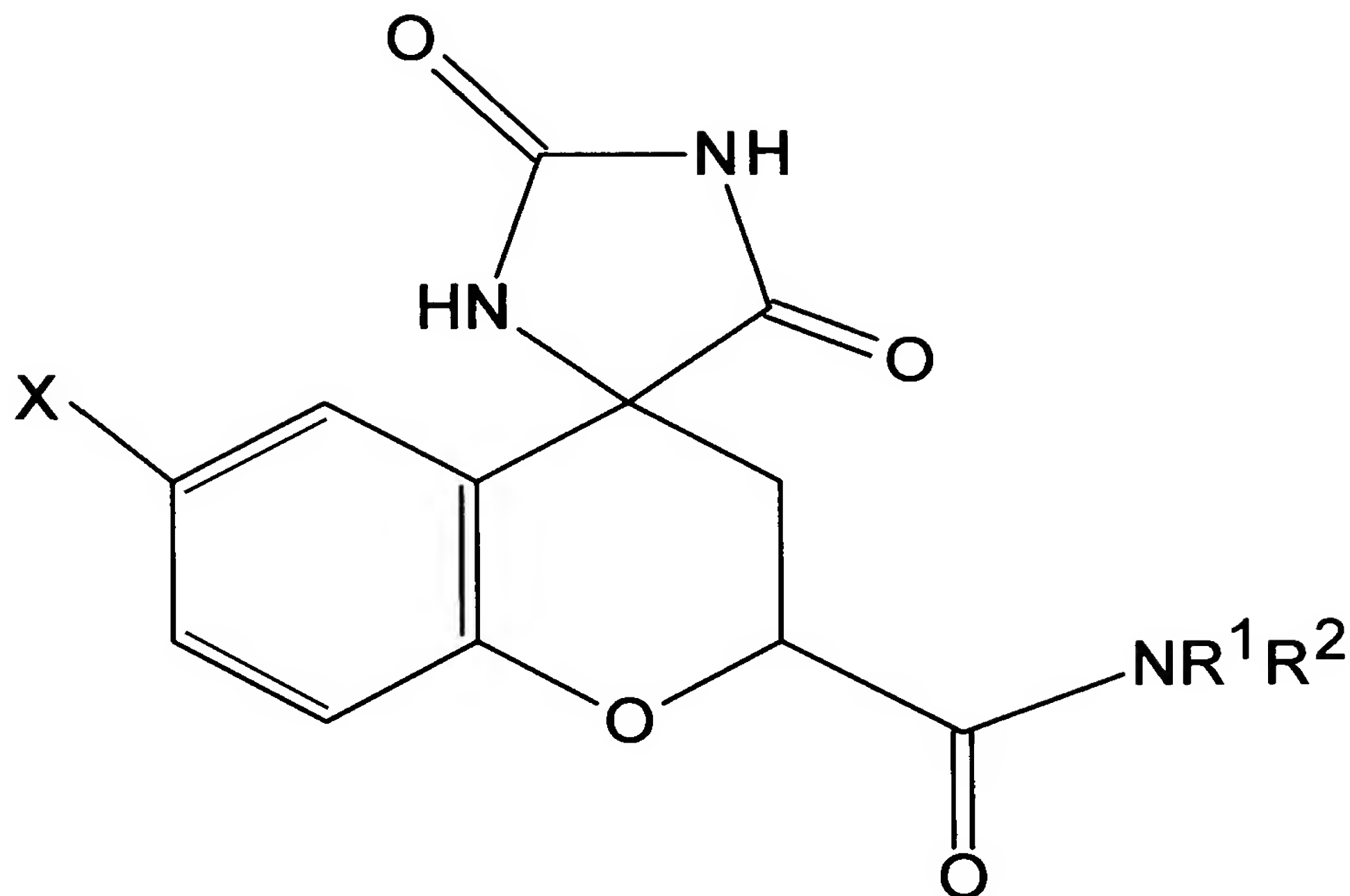
発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、以上のような背景を考慮してなされたものであり、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症に対する医薬、即ち、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、ヒト類似の増殖性網膜病変を示すSDTラットに長期間 (2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(以下SNK-860と略する)を投与して、その発症に対する抑制効果を調べた。その結果、失明に直結する病変、牽引性網膜剥離の発症を強力に抑制することを明らかにした。即ち、本発明は、下記一般式で記載されるヒダントイン誘導体、好ましくは、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドを有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤である。

[0013] [化1]



(式中Xはハロゲン又は水素原子を意味し、 R^1 および R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、 R^1 と R^2 は一緒に窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5〜6員の複素環を示す。尚、Xのハロゲンはフッ素が好ましい。また、C1-6アルキル基としては、メチル基が好ましい。)

[0014] 本発明の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤は、主として、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される。

発明の効果

[0015] 本発明は、IRMA(網膜内最小血管異常症)及び牽引性網膜剥離を発現する動物モデルを用いて、本薬物の重症糖尿病網膜症への有効性を明確に示したものである。これまで有効な薬物が全くなかった重症糖尿病網膜症、即ち、糖尿病増殖前網膜症や糖尿病増殖網膜症において、薬物治療の可能性を開くものである。

発明を実施するための最良の形態

[0016] 本発明においては、汎網膜光凝固の適用を考慮すべきとされる重症非増殖性の糖

尿病増殖前網膜症と糖尿病増殖網膜症を重症糖尿病網膜症と定義する。以下に、本発明を更に詳細に説明する。

[0017] ヒダントイン誘導体(中でも、SNK-860)は、通常の製剤技術により、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、シロップ剤として経口的に、或いは注射剤、坐剤等として非経口的に投与することができる。固形剤の場合には、製剤化に際して薬理的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、燐酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。又、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。投与量は、症状、年齢、投与方法、剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し上記の化合物として1日当たり1mg〜200mgの範囲内、好ましくは1mg〜100mgを1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。

[0018] [薬効薬理試験例1]

1, 方法

自然発症糖尿病トリイ(SDT)ラットは約20週齢で糖尿病を発症する。従って今回、25週令前後で血糖値を確認し、血糖値の上昇(300 mg/dl以上)がみられたラットを実験に用いた。糖尿病の発症を確認した雄性SDTラットを、1)無治療コントロール(n=14)群、2) SNK-860治療(16mg/kg/day、n=17)群の2群に分けた。薬物投与は混餌投与で行い、コントロール群には化合物が入っていない通常飼料(CRF-1:オリエンタル酵母工業)を自由摂取させ、SNK-860治療群にはSNK-860 0.01333%含有CRF-1固形飼料を自由摂取させた。36週齢、52週齢〜58週齢の時点でラットを麻酔した後眼球を摘出し、病理組織検査に用いた。

[0019] 尚、SNK-860含有飼料の作製は次のとおりとした。SNK-860を秤量後、少量のCRF-1粉末飼料によく混合した。その後粉末飼料を加えていき、よく攪拌した後固形化した。今回設定した用量は16mg/kgとした。設定用量、ラットの体重および1日の摂餌量から算出すると、飼料中の薬物濃度は0.01333%となった。

[0020] 病理組織検査は次のように行った。ラットをエーテル麻酔およびネンブタール腹腔

内投与による麻酔の後、眼球を摘出した。摘出した眼球は 4%グルタルアルデヒド、10%中性ホルマリン、リン酸緩衝液(pH7.2 0.3mol/l)の混液(1:1:2)に浸した。60分後に実体顕微鏡下で半割の後、一晚4℃で保存した。翌朝常法に従ってパラフィンに包埋した後、視神経束を含む水平切片を作製した。切片の染色はヘマトキシリン・エオジンを用いて行った。

蛍光眼底造影検査は、同様の麻酔で開胸し心臓内にフルオレセインデキストラン(シグマ、50mg/1ml PBS)を注射し、5分後に眼球を摘出して行った。すなわち、摘出眼球から網膜を分離した後、スライドグラス上に広げて網膜フラットマウント標本を作製し、実体蛍光顕微鏡で観察、撮影し、網膜症を評価した。

病理学的検査で視神経乳頭周囲に網膜の肥厚を伴う網膜ひだ(網膜剥離)を認めた場合、又は蛍光眼底検査で視神経乳頭周囲に網膜血管の蛇行及び／若しくは口径不同を伴う蛍光色素の漏出を認めた場合を、SDTラットにおける重症網膜症の発症とした。

[0021] 2, 結果及び考察

本発明の薬物評価に使用したSDTラットは、罹病期間の長期化に伴い、ヒトの糖尿病増殖前網膜症の段階からみられる網膜血管の蛇行及び／又は口径不同(IRMA:網膜内最小血管異常症)、並びに糖尿病増殖網膜症の段階で見られる牽引性網膜剥離を高率に発現する為、25週令前後における群分け時より52週齢〜58週齢まで薬物の投与を行った。即ち、より長期の罹病期間を設定することで、発症抑制効果の明確化を図った。

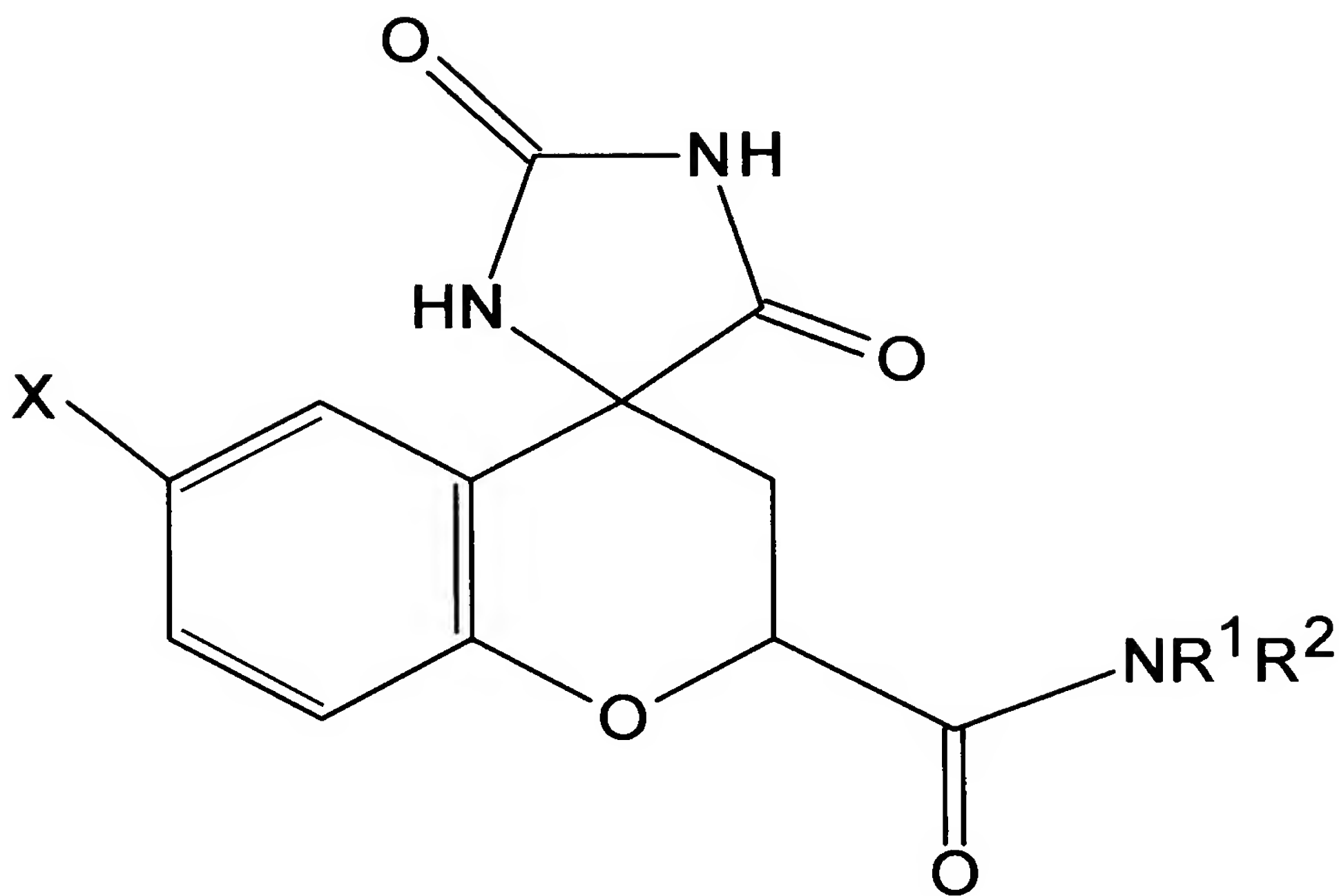
36週齢においては、病理学的には両群共に剥離の発症は認められなかった(両群:0/3眼(0%))。一方、52週齢〜58週齢では、無治療ラットでは牽引性網膜剥離若しくは視神経乳頭周囲に網膜血管の蛇行及び／又は口径不同を伴う経口色素の漏出の発症率が 7/11眼(64%)と高率であったのに対し、SNK-860治療ラットでは3/14眼(21%)と低率であった。これらの結果は、SNK-860がSDTラットのIRMA(網膜内最小血管異常症)及び／又は牽引性網膜剥離の出現などの重症網膜症病変を抑制することを示している。即ち、SNK-860が、ヒトの糖尿病増殖前網膜症若しくは糖尿病増殖網膜症のような重症糖尿病網膜症の発症予防又は進行抑制剤、若しくは治療剤と

なりうることを示している。

請求の範囲

[1] 一般式

[化1]



(式中Xはハロゲン又は水素原子を意味し、 R^1 および R^2 は、同時にあるいは別々に、水素原子、置換されていてもよいC1-6アルキル基を示すか、又は、 R^1 と R^2 は一緒にて窒素原子と共に或いは更に他の窒素原子又は酸素原子と共に5〜6員の複素環を示す。)

で示される化合物を有効成分とする、重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

- [2] 化合物が (2S,4S)-6-フルオロ-2',5'-ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、請求項1に記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。
- [3] 糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される、請求項1に記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。
- [4] 糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症への進展抑制剤、又は、糖尿病増殖前網膜症又は／及び糖尿病増殖網膜症の進行抑制剤として使用される、請求項2に記載の重症糖尿病網膜症の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002539

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4188, A61P9/10//C07D491/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4188, C07D491/107

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-242547 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 19 September, 1995 (19.09.95), Full text (Family: none)	1-4
X	JP 61-200991 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 05 September, 1986 (05.09.86), Full text & US 4740517 A & EP 193415 A2	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April, 2005 (15.04.05)

Date of mailing of the international search report

10 May, 2005 (10.05.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/002539

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 63-57588 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 12 March, 1988 (12.03.88), Full text & JP 1-93588 A & JP 63-126881 A & US 4861792 A & US 4978758 A & US 4985573 A & US 4985574 A & US 5001240 A & US 5447946 A & EP 264586 A1	1-4
A	JP 2001-10975 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 January, 2001 (16.01.01), Full text & EP 1197223 A1 & WO 2000/066161 A1 & CA 2371554 A	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K31/4188, A61P9/10 // C07D491/107											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K31/4188, C07D491/107											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table><tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr><tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2005年</td></tr><tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2005年</td></tr><tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2005年</td></tr></table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X	JP 7-242547 A (株式会社 三和化学研究所) 1995. 09. 19, 全文 (ファミリーなし)	1-4									
X	JP 61-200991 A (株式会社 三和化学研究所) 1986. 09. 05, 全文 & US 4740517 A & EP 193415 A2	1-4									
X	JP 63-57588 A (株式会社 三和化学研究所) 1988. 03. 12, 全文 & JP 1-93588 A & JP 63-126881 A & US 4861792 A & US 4978758 A & US 4985573 A & US 4985574 A & US 5001240 A & US 5447946 A	1-4									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献											
国際調査を完了した日 15. 04. 2005		国際調査報告の発送日 10. 5. 2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8619								

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	& EP 264586 A1 JP 2001-10975 A (武田薬品工業株式会社) 2001.01.16, 全文 & EP 1197223 A1 & WO 2000/066161 A1 & CA 2371554 A	1-4